

di Mauro Marchetti
 CNR - Istituto di Chimica Biomolecolare
 Sassari
 Stefano Paganelli
 Dipartimento di Chimica
 Università di Venezia "Ca' Foscari"
 mauro@ss.cnr.it



UN INNOVATIVO “BIOCATALIZZATORE NANOSTRUTTURATO” A BASE DI RODIO(I) E SIERO ALBUMINA UMANA

Tra il gran numero di biopolimeri idrosolubili disponibili è stata scelta la siero albumina umana (HSA), che è noto trasportare nel plasma atomi metallici, per produrre un complesso di Rh altamente efficiente e chemoselettivo nella reazione di idroformilazione di olefine anche funzionalizzate.

Il catalizzatore opera in condizioni bifasiche ed è facilmente riciclabile più volte, senza apprezzabile perdita delle sue caratteristiche.

Negli ultimi anni la catalisi in sistema bifasico acquoso ha subito un notevole sviluppo ed alcuni processi basati su questa tecnologia hanno raggiunto il livello applicativo industriale. Uno dei migliori esempi è rappresentato dal processo di

idroformilazione [1-3], in cui l'uso di catalizzatori metallici omogenei idrosolubili offre considerevoli vantaggi; infatti, utilizzando questa tecnologia si assiste ad una vera e propria “eterogenizzazione” del complesso catalitico attraverso il suo nella fase acquosa [4]. Tutto ciò rende

possibile e industrialmente conveniente la risoluzione del principale problema della catalisi omogenea, e cioè la separazione, spesso difficile e costosa, del catalizzatore dai prodotti di reazione presenti nel sistema. Nel sistema bifasico, decantando semplicemente la fase acquosa da

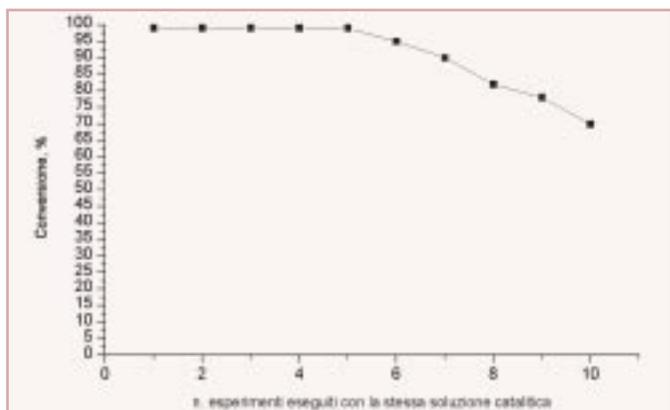


Fig. 1 - Andamento della diminuzione di attività del catalizzatore in funzione del numero dei cicli catalitici

quella organica contenente substrati e prodotti, viene separato il catalizzatore che durante la reazione agisce nell'interfaccia tra le due fasi. Un vantaggio evi-

quindici anni a questa parte, si sono susseguiti numerosi studi scientifici in questo settore e sono stati presentati molti nuovi processi in cui compaiono come

dente di questo sistema consiste nella riduzione sia dei costi sia dell'impatto ambientale di processo in quanto viene utilizzata acqua come solvente per il precursore catalitico, non c'è dispersione di metalli di transizione nella fase prodotti ed è possibile riciclare il catalizzatore senza ricorrere a processi di distillazione con ovvi risparmi energetici. Anche se i vantaggi finora descritti sono

catalizzatori un ampio numero di complessi di metalli di transizione con leganti idrosolubili ma in grado di interagire con la fase organica. Questi sistemi catalitici si sono dimostrati altamente selettivi e la loro introduzione nella produzione industriale potrebbe rappresentare un notevole sviluppo tecnologico [7]. Recentemente sono stati da noi riportati alcuni risultati ottenuti nell'idroformilazio-

Tab. 1 - Idroformilazione dello stirene a varie concentrazioni del sistema catalitico

| Prova n. | Sub./Cat. | Conversione | Ram./Lin. | TOF/h |
|----------|-------------|-------------|-----------|--------|
| 1 | 1.000.000/1 | 36% | 90/10 | 15.100 |
| 2 | 780.000/1 | 95% | 90/10 | 30.000 |
| 3 | 500.000/1 | >99% | 90/10 | n.d. |
| 4 | 10.400/1 | >99% | 90/10 | n.d. |

Reazione condotta in sistema bifasico H_2O /pentano in presenza del complesso catalitico $Rh(CO)_2(acac)$ -HSA; $p(CO) = p(H_2) = 40$ atm; temperatura = 60 °C; tempo di reazione = 24 ore

importanti è necessario tuttavia tenere conto che l'idroformilazione condotta in ambiente bifasico acquoso presenta dei limiti; ad esempio, le reazioni avvengono con rese basse quando i substrati sono costituiti da olefine complesse e idrofobiche [5, 6]. Per questo motivo, da

ne altamente efficiente e chemoselettiva di olefine in presenza di complessi idrosolubili derivanti dall'interazione fra il complesso di rodio dicarbonilacetilacetato, $Rh(CO)_2acac$, e la siero albumina umana (HSA) [8]. La HSA, che è il principale componente proteico del plasma, è una proteina costituita da 585 amminoacidi ed è capace di legare e trasportare una grande varietà di sostanze, compresi ioni metallici. Ad esempio, lo stirene è stato convertito nelle corrispondenti oxoaldeidi con rese praticamente quantitative in presenza del sistema catalitico idrosolubile $Rh(I)$ /HSA, a 60 °C e 80 atm di gas di sintesi ($CO/H_2=1$), utilizzando un rapporto molare substrato/rodio di 600/1 [8]. La stessa soluzione catalitica è stata riciclata per 10 volte (la fase



Fig. 2 - Mappa di distribuzione superficiale del rodio e dello zolfo

organica è stata decantata e la soluzione acquosa riutilizzata per idroformilare un'uguale quantità di substrato della prova precedente) fornendo notevoli risultati, come riportato in Figura 1; la pur modesta caduta di attività è dovuta, probabilmente, alla modalità operativa della reazione, da noi condotta in batch: è probabile che tale fenomeno sarebbe di entità molto inferiore se la reazione fosse condotta in un reattore in continuo. Lo stirene è stato idroformilato utilizzando

diversi rapporti molari substrato/catalizzatore in prove della durata di 24 ore [9]. Persino con un rapporto molare estremamente alto substrato/catalizzatore 1.000.000/1, il 36% dell'olefina è stata convertita in oxo-aldeidi. Questo valore si è innalzato al 100% con un rapporto molare 500.000/1 dimostrando l'elevata attività catalitica del sistema proteina/Rh(I) (Tabella 1). Altri studi hanno evidenziato che anche il rapporto molare proteina/metallo risulta importante per l'efficienza catalitica ed il massimo di attività è stato ottenuto con un rapporto molare proteina/metallo superiore a 5. Operando con rapporti inferiori è stata osservata la formazione di un precipitato che impedisce il riciclo ed il riutilizzo della soluzione catalitica. Infine il pH della soluzione acquosa si è dimostrato fondamentale per ottenere buone rese di reazione ed un valore attorno alla neutralità si è rivelato necessario per il raggiungimento della massima attività catalitica [9].

L'idroformilazione di tutta una serie di composti insaturi funzionalizzati (Tabella 2) ha dimostrato che il sistema catalitico è efficiente e mostra una sorta di "shape selectivity", che in alcuni casi potrebbe essere sfruttato convenientemente (idroformilazioni di miscele di olefine, ad esempio idroformilazione di oli essenziali di agrumi [10], sintesi di nuove fragranze [11]).

In alcune reazioni sono stati osservati piccoli eccessi enantiomerici, senza dubbio trascurabili dal punto di vista pratico (al

Tab. 2 - Idroformilazione bifasica di alcune olefine catalizzate da Rh(I)-HSA

| Substrato | Conv., % | Resa in aldeidi, % | Ram./lin. |
|--|----------|--------------------|-----------|
| Stirene | >99 | >99 ^a | 95/5 |
| Isobutene | >99 | >99 | 0/100 |
| α -Metilstirene | >99 | >99 ^a | 0/100 |
| Fenil vinil etere | 72 | 72 ^a | 78/22 |
| 1-Ottene | >99 | >99 ^a | 53/47 |
| 1,2-Eossi-7-ottene | 38 | 38 | 47/53 |
| 1,1-di(4-fluorofenil)etere | - | - | - |
| 1,1-Difeniletene | - | - | - |
| 1-(2-Idrossi-5-metilfenil)-1-fenilettere | - | - | - |

Condizioni di reazione: rapporto substrato/Rh = 600:1, temperatura 60 °C; $p(\text{CO}) = p(\text{H}_2) = 40 \text{ atm}$; tempo di reazione 24 ore.

^aSono stati osservati trascurabili eccessi enantiomerici

massimo è stata osservata una purezza ottica del 5% nell'idroformilazione dello stirene a 60 °C e 80 atm di $\text{CO}/\text{H}_2=1$), ma indicativi del fatto che è presente una vera interazione tra il rodio e la proteina.

Nella preparazione della soluzione catalitica, dissolvendo il $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ [acacH=acetilacetone] in acqua con l'ausilio della siero albumina umana, si ottiene un complesso metallo-proteina formato da 4 molecole di proteina e 89 atomi di rodio: questo complesso è di fatto un "biocatalizzatore nanostrutturato", che presenta caratteristiche uniche, e determinazioni analitiche eseguite con un MALDI-TOFMS hanno evidenziato la presenza di tetrame-

ri della proteina. Per quanto riguarda i siti di coordinazione del rodio è ragionevole pensare che questo, dopo aver coordinato l'unico residuo di triptofano presente nell'HSA, si coordini agli atomi di zolfo presenti nella proteina. Questa ipotesi è supportata da spettri di dicroismo circolare [9] e dalle mappe di scansione elettronica ottenute al SEM, dove si evidenzia la distribuzione superficiale del rodio che risulta simile a quella dello zolfo (in Fig. 2 è possibile osservare una sovrapposizione della mappa di distribuzione superficiale dello zolfo e del rodio su una microfotografia eseguita al microscopio a scansione elettronica).

Bibliografia

- [1] B. Cornils, W.A. Herrmann (Eds.), *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, VHC, Weinheim, (1999).
- [2] J. Herwig, R. Fischer, in *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, P.W.N.M. van Leuween, C. Claver (Eds.), Cluver Academic Publishers, Dordrecht, 2000, p. 189.
- [3] I. Ojima *et al.*, *The Hydroformylation Reaction*, Organic Reactions, L.E. Overman (Ed.), Wiley, 2000, vol. 56, p. 1.
- [4] B. Cornils, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 143, **1**, 1999.
- [5] B. Fell, G. Papadogianakis, *J. Mol. Catal.*, 1991, **66**, 143.
- [6] T. Bartik *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 1995, **98**, 117.
- [7] a) E. Monflier *et al.*, *Ang. Chem., Int. Ed. Eng.*, 1995, **34**, 2269; b) J. Chen, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 893; c) A.M. Ajou, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 1466; F. Joò, A. Kathò, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1997, **116**, 3.
- [8] M. Marchetti *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 3717.
- [9] C. Bertucci *et al.*, *Advanced Synth. and Catal.*, 2002, **344**, 556.
- [10] M. Marchetti *et al.*, *Chimica e Industria*, 2004, **86**(6), 52.
- [11] S. Paganelli *et al.*, *Chimica e Industria*, 2005, **87**(6), 94.